

Aus dem Institut für Anaesthesiologie
Chefarzt: Professor Dr. H. Nolte
des Zweckverbandes
Stadt- und Kreiskrankenhaus Minden

Vergleichende klinische und elektrophysiologische Untersuchungen über die Wirkungsweise von Bupivacain mit Adrenalin 1 : 200000 in den Konzentrationen 0,5% und 0,75%

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Michael Zenz
aus Minden

1974

Mainz 1973

Aus dem Institut für Anaesthesiologie
Chefarzt: Professor Dr. H. Nolte
des Zweckverbandes
Stadt- und Kreiskrankenhaus Minden

Vergleichende klinische und elektrophysiologische Untersuchungen über die Wirkungsweise von Bupivacain mit Adrenalin 1 : 200000 in den Konzentrationen 0,5% und 0,75%

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Michael Zenz
aus Minden

Mainz 1973



Fachbereichs-Dekan: Professor Dr. R. Wolf
Referent: Professor Dr. H. Nolte
Korreferent: Professor Dr. R. Frey

Mündliche Prüfung: 5. und 6. März 1974

Inhaltsverzeichnis

I.	Pharmakologie der Lokalanaesthetika	1
II.	Pharmakologie des Bupivacain	2
III.	Nerv und Nervenleitung	3
IV.	Wirkungsweise der Lokalanaesthetika	5
V.	Zeitabläufe während einer Nervenblockade	5
VI.	Methodik	7
VII.	Ergebnisse	12
VIII.	Diskussion	15
IX.	Schlußfolgerungen	23
X.	Zusammenfassung	24
XI.	Literaturverzeichnis	25
XII.	Anhang	29



Digitized by the Internet Archive
in 2026

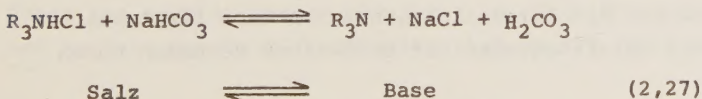
Die Wiederentdeckung und wachsende Bedeutung regionaler Anaesthesietechniken führten in den letzten zwei Jahrzehnten zur Entwicklung mehrerer in der Klinik brauchbarer neuer Lokalanaesthetika (7,11,33,35). Diese Entwicklung stellt den Anaesthesisten vor die Notwendigkeit, die bessere Wirksamkeit der neuen Lokalanaesthetika mit besseren und neuen Untersuchungsmethoden zu belegen.

Die vorliegende Arbeit vergleicht am Beispiel des lang wirkenden Lokalanaesthetikums Bupivacain klinische und elektrophysiologische Untersuchungsmethoden.

I. Pharmakologie der Lokalanaesthetika

Eine generelle chemische Formel für Lokalanaesthetika kann nicht gefunden werden. Dennoch können die meisten dieser Pharmaka in der Struktur der sekundären und tertiären Amine zusammengefaßt werden. In dieser Struktur ist eine Aminogruppe mit hydrophilen Eigenschaften an einen lipophilen aromatischen Rest gebunden (1,18). Zwischen diesen beiden Gruppen befindet sich gewöhnlich ein Ester oder ein Amid. Die Länge der Zwischenkette von etwa 9 Å scheint für die Effekte auf die Nervenmembran spezifisch zu sein (18). Der Charakter der Lokalanaesthetika ist schwach basisch mit einem pH von 7 - 9 (27).

Das injizierte Lokalanaesthetikum ist ein Salz der lokalanaesthetischen Base. Es ist stabil und leicht in Wasser löslich. Aber es hat nur geringe oder keine anaesthetischen Eigenschaften. Unter physiologischem pH wird das Salz in die freie Base nach folgender Formel überführt:



Nur die ungebundene freie Base kann infolge der Fettlöslichkeit und der nur geringen Wasserlöslichkeit Gewebsbarrieren passieren. Für die Reaktion mit den biologischen Strukturen scheint die kationische Form der freien Base entscheidend zu sein (2,9,10,27,36).

Unter saurem pH geht die obige Formel zur linken Seite, die Salzkonzentration wächst, die Konzentration der freien Base nimmt ab und damit auch der anaesthetische Effekt. Das Gewebe hat bei niedrigem pH, zum Beispiel bei Entzündungen, nur geringe Pufferkapazität, daher wird hier eine höhere Konzentration des injizierten Salzes benötigt (9,21,27,36).

Man hat ausgehend von den verschiedenen Bedingungen den Begriff der minimalen effektiven Konzentration geprägt. Das ist die kleinste Konzentration an freier Base, durch die die Nervenleitung komplett geblockt wird (9,32,36). Subminimale Konzentrationen werden nur die Schwelle der Nervenfasern erhöhen und nur Impulse kleiner Intensität blockieren, während Impulse höherer Intensität oder längerer Dauer immer noch weiter geleitet werden, allerdings mit reduzierter Frequenz (32,36). Nur ein Teil des Ionenstromes ist durch subminimale Konzentrationen behindert; dies erklärt das Auftreten von Hypalgesien während der Latenzzeit einer Regionalanaesthetie.

II. Pharmakologie des Bupivacain

Bei Bupivacain handelt es sich um eine Weiterentwicklung des Mepivacain. 1956 wurde es von af EKENSTAM und anderen synthetisiert (11). Chemisch handelt es sich um ein 1-Butyl-DL-2-piperidincarbon-2, 6-dimethylanilidhydrochlorid. Der Schmelzpunkt liegt bei 258°C , Molekulargewicht beträgt 324,9; der pH der mit Adrenalin versetzten Base liegt bei 3,5. Klinische Untersuchungen mit objektiven Methoden haben

gezeigt, daß Bupivacain eine signifikant längere Dauer als andere Lokalanaesthetika hat (7,35). Die Untersuchungen konnten bisher keine neurolytischen oder neurotoxischen Effekte aufzeigen (3a,7,25,26,34,35).

III. Nerv und Nervenleitung

Das Axon ist von einer 50 - 100 Å dicken Membran umgeben, die das intrazelluläre von dem extrazellulären Gewebe trennt und so wie eine Barriere reagiert (9,20). Die Ionenpermeabilität und die Nervenleitung sind eng mit den Eigenschaften dieser Membran verknüpft. Wir finden zwei lipoide Schichten, die radial angeordnet sind mit den hydrophoben Molekülen einander zugewandt (20).

Die Poren dieser Membran haben im Ruhezustand einen Radius von etwa 2 Å, also in der Größenordnung eines hydratisierten K^+ -Ions oder Cl^- -Ions, dagegen ist der Durchmesser des hydratisierten Na^+ -Ions etwa 50 % größer. Das erklärt auch teilweise die erschwerte Permeabilität für Na-Ionen im Ruhezustand des Nerven (43).

Das Ruhepotential des Nerven ist als ein Diffusionspotential an einer semipermeablen Membran aufzufassen, hervorgerufen durch Konzentrationsdifferenzen bestimmter Ionen (Abb. 1). Maßgeblich für das Ruhepotential ist eine vielfach höhere Permeabilität für die K-Ionen als für alle anderen Ionen. Das stark überwiegende Diffusionsbestreben der K-Ionen, das dem Konzentrationsgefälle folgend nach außen gerichtet ist, baut dort eine positive Ladung gegenüber dem Inneren auf. So liegt das Ruhepotential des Nerven zwischen -50 und -100 mV (20). Für Na-Ionen ist die Membran in der Ruhe so gut wie undurchlässig. Während der Erregung jedoch nimmt die Na-Permeabilität etwa um einen Faktor 500 sprunghaft zu. Na-Ionen strömen in das Innere, die Umkehr der Potentialdifferenz führt zur Depolarisation und damit zu einem Aktionspotential. Das in Ruhe negative Faserinnere wird 30 bis 40 mV positiv

gegenüber der Außenseite. Das Aktionspotential führt zu lokalen Strömen, welche die Nachbarelemente der Membran von innen nach außen durchtreten. So wird der Reiz elektrisch entlang der Membran fortgeleitet (19,20). Nach der Depolarisation wird die gereizte Membran durch einen Anodenstrom repolarisiert (Abb. 1).

In der Abb. 2 wird der Ablauf einer fortgeleiteten Erregung demonstriert. Beim Punkt A ist die Membran depolarisiert, Punkt B ist in Ruhe. A ist Natrium-permeabel, B ist Kalium-permeabel. In dieser Weise läuft eine Welle erhöhter Natrium-Permeabilität dieser Faser entlang. Es ist ersichtlich, daß der Aktionsstrom in der Richtung des Impulses entlang der Membran fortschreitet (19,20).

Aus Abb. 2 wird weiterhin der Unterschied zwischen myelinisierten und unmyelinisierten Fasern deutlich. Die Myelinscheide (Abb. 2b) wirkt wie ein Isolator, der nur an bestimmten Stellen, den Ranvier-Knoten, Kontakt zwischen intra- und extrazellulärem Gewebe vermittelt. So fließt der Strom von einem Knoten zum nächsten und überspringt saltatorisch eine große Distanz.

Die verschiedenen Faseranteile zeichnen sich durch ein unterschiedliches Verhalten aus. Zunächst ist klar, daß die Leitungsgeschwindigkeit bei myelinisierten Fasern größer ist, da hier die internodale Strecke vom Impuls übersprungen wird, während bei den unmyelinisierten Fasern der Impuls kontinuierlich fortgeleitet werden muß. Experimentell ist bewiesen worden, daß die Leitungsgeschwindigkeit dem Radius der Faser proportional ist und dies in beiden Fasergruppen (4). So sind die dicksten myelinisierten Fasern, die motorischen A-alpha-Fasern, auch die am schnellsten leitenden. Umgekehrt verhält sich die Reizschwelle für die Fasern. Sie ist am höchsten bei den unmyelinisierten C-Fasern (4,9,15,19,20).

IV. Wirkungsweise der Lokalanaesthetika

Membranaktive Substanzen beeinflussen die Eigenschaften der Membran, ohne in den Metabolismus der Zelle einzugreifen (9). Diese Substanzen hat man in zwei Klassen eingeteilt (9,37).

a) Membranlabilizer, die die Membranpermeabilität erhöhen, indem sie die Ionenkanäle erweitern. Die Folge ist Depolarisation und Verhinderung der Repolarisation. In dieser Weise wirken eine Erhöhung der K-Ionen-Konzentration oder eine Verminderung der Ca-Ionen-Konzentration (9,13).

b) Membranstabilizer; diese vermindern den Ionenfluß, in höheren Konzentrationen blockieren sie ihn vollkommen, indem sie durch Ionenbrücken, Hydrogenbindungen und van-der-Waalsche Kräfte an die Membran oder den Ranvierknoten gebunden werden (27).

So verhindern sie eine Depolarisation durch eine Erhöhung der Reizschwelle (9,37,38). Sie beeinflussen aber nicht die Na-Pumpe und damit auch nicht das Ruhepotential des Nerven. Die Lokalanaesthetika dieser Gruppe sind fettlöslich und polar (9,27,38).

V. Zeitabläufe während einer Nervenblockade

A. Latenzzeit

Diese Zeit umfaßt die Dauer vom Augenblick der Injektion des Lokalanaesthetikums bis zum Eintritt des kompletten Nervenblocks (9). Nach Applikation eines Lokalanaesthetikums um einen Nerven diffundiert die Lösung einwärts. Verteilung, Absorption und in ganz geringem Maße auch metabolische Prozesse verzögern die Diffusion. Zuerst werden die äußersten Fasern von dem Lokalanaesthetikum erreicht und blockiert. Die Diffusion setzt nach einwärts fort auf den Nervenker zu, folgend einem starken Konzentrationsgefälle (9). Jedoch werden nicht alle Faseranteile gleich stark und schnell

blockiert. Die Fasern sind unterschiedlich in ihrer Empfindlichkeit gegen Lokalanaesthetika. So hat man gefunden, daß die dünnen myelinisierten und C-Fasern am sensibelsten gegenüber Lokalanaesthetika sind, während die A-alpha-Fasern die größte Resistenz gegen Lokalanaesthetika zeigen (9,15,32). Die Latenzzeit ist umso kürzer, je größer der Diffusionsgradient und die Konzentration an Lokalanaesthetikum und je kleiner der Nerven- bzw. Faserdurchmesser sind (9,15,32,36).

Ein kompletter Block ist erreicht, wenn die Diffusion so weit fortgeschritten ist, daß auch die Fasern des Nerven-kerns und die großen myelinisierten Fasern die minimale effektive Konzentration überschritten haben. Zwei Prozesse - abnehmende Konzentration außen und zunehmende Konzentration im Nerven-kern - laufen gleichzeitig ab, bis ein ausgeglichenes Konzentrationsniveau über dem gesamten Nerven herrscht (9,28,36).

Wir können also die Latenzzeit formulieren als die Zeit von der Injektion des Lokalanaesthetikums bis zum Erreichen oder Überschreiten der minimalen effektiven Konzentration für alle Nervenfasern.

B. Die Wirkungszeit

Die Wirkungszeit ist etwa proportional dem Logarithmus der Konzentration an Lokalanaesthetikum (4,28). Sie dauert so lange an, wie noch in allen Fasern die minimale effektive Konzentration nicht unterschritten wird. Bestimmende Faktoren für die Dauer der Wirkungszeit sind neben der Konzentration spezifische und unspezifische Bindungen an Nervenmembran und Gewebsstrukturen, die regionale Blutzirkulation sowie der pH des Gewebes und die Größe des Nervenradius (9,27,32,36,44). Für den Abtransport des Lokalanaesthetikums ist die regionale Durchblutung verantwortlich. Die Konzentration der äußeren Fasern beginnt zu fallen, bis sie tiefer ist als die der Kernfasern. Jetzt ist der Diffusionsgradient umgekehrt, das Lokalanaesthetikum diffundiert nach außen. Wenn die ersten Fasern die minimale effektive Konzentration unterschreiten, beginnt die Regressionsphase.

C. Regressionszeit

Klinisch ist die Regressionszeit der Zeitraum vom Wiederauftreten erster Schmerzperzeptionen bis zur vollkommenen Wiederherstellung der Schmerzempfindung (9,25). Die Fasern nehmen ihre Funktion wieder auf in der Richtung von außen nach innen. Die zentralen Fasern kehren als letzte zu einer normalen Leitung zurück. Aber auch die Einzelfasern unterscheiden sich in der Wiederaufnahme ihrer Funktionen. Zuerst fällt in den dicken Fasern die Konzentration unter die minimale effektive Konzentration, die C_m . Die dünnen Fasern halten die Konzentration am längsten und zeigen als letzte wieder eine normale Impulsleitung. Hier findet eine Umkehr des differenzierten Blocks der Latenzzeit statt (30). Allerdings sind der Diffusionsgradient und das Konzentrationsgefälle in der Regression geringer, so daß die Diffusion langsamer nach außen fortschreitet. Daher dauert die Regression länger als die Latenzzeit. Weiterhin ist eine freie Diffusion nach außen behindert durch die reversible Ionenbindung des Lokalanaesthetikums an die Nervenmembran. Langwirkende Lokalanaesthetika zeichnen sich durch eine stärkere Bindung an die Nervenstrukturen aus, so daß sie gegenüber kurz wirkenden Anaesthetika nicht nur eine verlängerte Wirkung, sondern eine verlängerte Regression haben (9). So ist die Regressionszeit etwa proportional der Konzentration und umgekehrt proportional dem Faserdurchmesser (9).

VI. Methodik

a. Aufgabenstellung

Zweck der vorliegenden Arbeit war es, die Wirkungsweise des lang wirkenden Lokalanaesthetikums Bupivacain in den Konzentrationen 0,5 % und 0,75 % mit Adrenalin-Zusatz 1 : 200000 zu untersuchen. Es galt, die Latenz-, Wirkungs- und Regressionszeiten der beiden Konzentrationen zu vergleichen. Mit objektiven Methoden sollte der Grad der Blockade durch

Bupivacain beurteilt werden. Mit elektromyographischen Untersuchungen sollten eventuelle histotoxische Spätschädigungen durch das Lokalanaesthetikum aufgezeigt oder ausgeschlossen werden.

b. Technik

1961 empfahlen Albert und Löfström (3) die bilaterale Ulnarisblockade zur objektiven Beurteilung der Wirkungsweise von Lokalanaesthetika. In der vorliegenden Arbeit wurde die Ulnarisblockade am Ellenbogen im Sulcus nervi ulnaris durchgeführt. Nach Desinfektion des Injektionsgebietes mit 70%-igem Alkohol wurde mit einer feinen Kanüle die Haut zwischen dem Epicondylus medialis und dem Olecranon perforiert. Das Auftreten von Paraesthesien auf der volaren Seite des Hypothenar mit Ausstrahlung bis in die Kleinfingerkuppe zeigte die Punktion des hier im Sulcus nervi ulnaris liegenden Nerven an. Zum Ausschluß intravasaler Injektion wurde in zwei Ebenen aspiriert. Danach wurden zwei ml des jeweiligen Medikaments injiziert (33).

c. Methoden

Die Untersuchung wurde an 9 weiblichen und 8 männlichen gesunden Versuchspersonen im Alter von 17 bis 31 Jahren durchgeführt. Im doppelten Blindversuch und mit einem randomisierten Code wurden folgende Lokalanaesthetika untersucht:

Bupivacain 0,5 % + Adrenalin 1 : 200000

Bupivacain 0,75 % + Adrenalin 1 : 200000

Zum gleichen Zeitpunkt wurde bei der gleichen Versuchsperson an dem einen Arm Bupivacain 0,5 % und am anderen Arm Bupivacain 0,75 % injiziert. Die Blockaden und die Messungen wurden immer vom jeweils selben Untersucher durchgeführt. Vor Blockade wurden für sämtliche Parameter die Leermessungen vorgenommen. Nach Injektion wurden die Messungen unmittelbar

aufgenommen. Bis zum Eintritt der vollen Wirkung wurde im Abstand von 2 Minuten gemessen, danach in viertel-stündlichen Intervallen. Bei den ersten Anzeichen einer Regression wurden wieder die Messungen im Abstand von zwei Minuten aufgenommen.

Nach Blockade prüften wir verschiedene Parameter, die verschiedenen Faseranteilen des gemischten Nervens zuzuordnen sind. Die Methode sollte motorische, sensible und vegetative Faseranteile erfassen, wobei davon ausgegangen wurde, daß das autonome Versorgungsgebiet des Nervus ulnaris der 5. Finger ist.

1. Prüfung der Analgesie

Die Analgesie wurde mit dem Algesimeter nach Kaltenbach geprüft. Bei diesem Gerät läßt sich die Reizstärke in sieben Stufen von 178 g/mm^2 bis zu 2670 g/mm^2 unterteilen (22). Es wurden die Reizstärken am Endglied des geblockten Kleinfingers mit denen am zweiten Finger als Kontrolle verglichen. Die Wirkung der Blockade wurde als vollständig betrachtet, wenn die größte Reizstärke am 5. Finger nicht mehr wahrgenommen wurde. Die Regression setzte ein, wenn die ersten Schmerzperzeptionen bei der größten Reizstärke fühlbar wurden und war vollkommen, wenn die gleiche Reizstärke an beiden Fingern als gleich stark empfunden wurde.

2. Prüfung der Motorik

Zur Prüfung der motorischen Paralyse bedienten wir uns eines modifizierten Motilitätstestes nach MOBERG (30). Ein zylindrischer dünnwandiger Gummiballon mit einem konstanten Innendruck von $20 \text{ cm H}_2\text{O}$ wurde an ein Manometer angeschlossen. Die Hand wurde mit der radialen Seite des zweiten Fingers gestreckt auf den Tisch aufgelegt. Der Ballon wurde zwischen 4. und 5. Finger gebracht.

Unter Adduktion des Kleinfingers konnten die Druckveränderungen im Ballon am Manometer abgelesen werden. Während vor der Nervenblockade Drucke bis zu 80 cm H₂O auftraten, waren nach Blockade keine Drucke mehr messbar. Die Wirkungszeit umfaßt hier den Zeitraum, wo keine Drucke von den Versuchspersonen aufgebracht werden konnten.

3. Prüfung der vegetativen Blockade

Wir prüften die Hauttemperatur mit einem Elektrohautthermometer auf der Fingerkuppe des 5. und 2. Fingers. Die Wirkungszeit begann, als die Temperatur des 5. Fingers die des 2. Fingers um mindestens 1,5° C überschritt; sie endete, wenn dieser Wert wieder unterschritten wurde. Um konstante Versuchsbedingungen zu erhalten, verließen die Versuchspersonen nicht den Raum und rauchten nicht.

4. Elektromyographische Prüfung

Die Grundlage für Nervenleitung bilden lokale Ströme und Potentiale, die zu einer Depolarisation der Nervenmembran führen. Ähnliche Potentiale können in Muskeln abgeleitet werden. Elektromyographie gebraucht die Beziehung, welche in der Größe des Potentials und der Latenz zwischen dem Nervenimpuls und der folgenden Muskelkontraktion besteht. Die Höhe und Latenz des Muskelaktionspotentials steht in direkter Beziehung zum Grad der Nerveninnervation und auch zum Grad des regionalen Blocks (18,20). Das Aktionspotential ist die elektrische Manifestation geleiteter Nervenimpulse.

Das Aktionspotential wurde mittels Hautelektroden von der Muskelgruppe des Hypothenar abgeleitet, dem autonomen Versorgungsgebiet des Nervus ulnaris. Das abgeleitete Potential war das kombinierte Potential der gesamten Muskelgruppe des Hypothenar (18). Um dieses abzuleiten, abduzier-

ten die Versuchspersonen den 5. Finger maximal und erreichten so eine vollständige Innervation durch den Nervus ulnaris. Abb. 3 zeigt die Position des Armes und die Lage der Stimulations- und Aufnahmeelektroden.

Für die Stimulation zur Ableitung der Nervenleitungsgeschwindigkeit benutzten wir Oberflächen Elektroden. Wir stimulierten den Nerven mit einzelnen Reizen kurzer Dauer (0,5 msec.) und definierten Potentials an zwei verschiedenen Punkten (B und C) und nahmen das Reizpotential von der zugehörigen Muskelgruppe am Hypothenar ab (A). Die Latenzdifferenz zwischen den beiden Punkten B und C dividiert mit der Entfernung zwischen den Punkten gibt die Leitungsgeschwindigkeit des Nerven (4,17, 18,26). Es muß hervorgehoben werden, daß mit dieser Methode nur die Leitungsgeschwindigkeit der großen motorischen Fasern erfaßt wird (26) (Abb. 4).

Wir führten diese Messungen während der Blockade, in der Latenz- und Regressionszeit alle zwei Minuten durch, sowie vor und 3 Tage und 3 Wochen nach der Blockade. In der Wirkungszeit nahmen wir die Messungen in viertel-stündlichen Intervallen vor.

Wir benutzten für diese Messungen einen Drei-Kanal-Elektromyographen. Auf dem Oszillographen beobachteten wir die Potentiale direkt, während wir sie gleichzeitig auf einem Oszilloskript-Film aufzeichneten. Der Apparat wurde vor jeder Untersuchung durch Kalibration geeicht. Die Aufnahmeelektroden verblieben während der ganzen Untersuchung auf demselben Platz.

Wir führten die Kontrolluntersuchungen vor und nach der Blockade an 8 Versuchspersonen durch, die Untersuchungen während der Blockade an 7 Versuchspersonen.

Die Ergebnisse der klinischen Untersuchungen wurden mit dem t-Test für verbundene Stichproben geprüft (23,46). Für die elektromyographischen Untersuchungen wurde nur

eine einfache Datenbeschreibung durchgeführt, da das Patientengut hier nicht ausreichend für eine genaue analytisch-statistische Untersuchung erschien.

VII. Ergebnisse

A. Klinische Untersuchungen

Für die Latenzzeiten der Analgesie und der Temperaturerhöhung ergaben sich keine gesicherten Unterschiede zwischen 0,5 % und 0,75 % Bupivacain. Bei der Latenzzeit für den Ausfall der groben Kraft war der Unterschied zwischen den beiden Konzentrationen statistisch auffällig ($p = 0,05$).

Tab. 1 Latenzzeiten / Min.

	<u>Bupivacain</u>			
	0,5 %		0,75 %	
	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$
Analgesie	15,4	4,9	9,4	6,7
Motorische Paralyse	28,6	6,7	19,6	4,1
Temperaturerhöhung	5,7	1,5	3,3	0,6

Für beide Konzentrationen war die Latenzzeit bis zum Ausfall der groben Kraft am längsten, während die sympathische Blockade sehr rasch ihre Wirkung durch eine Temperaturerhöhung zeigte (Abb. 5, Tab. 1).

Die Wirkungszeiten unterschieden sich nicht für die beiden Konzentrationen. Die Qualität des Anaesthesie war in allen Untersuchungen gleich gut. Der Block dauerte für 10 bis 12 Stunden an. Die längste Wirkung zeigte die Blockade der sympathischen Efferenzen mit durchschnittlich 12 Stunden.

Schmerzempfindungen kehrten nach über 11 Stunden zurück.
Bei allen Versuchspersonen kehrte die grobe Kraft als erste wieder zurück (Abb. 6, Tab. 2).

Tab. 2 Wirkungszeiten / Min.

Bupivacain

	0,5 %		0,75 %	
	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$
Analgesie	676,5	32,2	685,9	33,7
Motorische Paralyse	607,6	32,4	612,5	40,6
Temperaturerhöhung	723,0	25,3	714,3	33,0

Für die Regressionszeit wurden ebenfalls keine Unterschiede für die Konzentrationen nachgewiesen. Die Analgesie hatte mit 42 Minuten eine kleinere Regressionszeit als die motorische Paralyse, deren Regressionszeit bei 101 und 110 Min. lag (Abb. 7, Tab. 3).

Tab. 3 Regressionszeit / Min.

Bupivacain

	0,5 %		0,75 %	
	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$
Analgesie	42,6	7,1	42,6	4,6
Motorische Paralyse	101,3	13,8	110,2	24,2

B. Elektromyographische Untersuchungen

Die Latenzzeit des Abfalls der Aktionspotentiale vom Ausgangswert bis unter 2 % des Ausgangswertes zeigte Unterschiede zwischen den beiden Konzentrationen, wobei die Latenzzeit für Bupivacain 0,5 % 71 Minuten und für Bupivacain 0,75 % 52 Minuten betrug. Diese Unterschiede sind statistisch nicht gesichert. Eine statistische Bearbeitung müßte aus einem größeren Patientengut einmal vorgenommen werden. Keine Unterschiede waren zwischen den Konzentrationen im Abfall der Aktionspotentiale auf 50 % und 20 % des Ausgangswertes nachzuweisen (Abb. 8 und 11).

Die Latenzzeit des Abfalls der Aktionspotentiale auf 2 % des Ausgangswertes war gegenüber der klinisch ermittelten Latenzzeit verlängert (Abb. 9).

Die Aktionspotentiale lagen zu Beginn des Ausfalls der groben Kraft bei 276 μV für 0,5 % und 285 μV für 0,75 % Bupivacain. Das entspricht etwa 10 % des Ausgangswertes.

In der Wirkungszeit war auch elektromyographisch kein Unterschied zwischen den beiden Konzentrationen zu ermitteln.

Die elektromyographische Wirkungszeit - die Zeit, während der der Abfall der Aktionspotentiale auf 2 % andauerte - war kürzer als die Wirkungszeit der motorischen Paralyse. Sie betrug für Bupivacain 0,5 % 520,5 Minuten und für Bupivacain 0,75 % 522,5 Minuten (Abb. 10).

Die Aktionspotentiale fielen, zwar mit unterschiedlichen Zeiten, bei beiden Konzentrationen unter 2 % des Ausgangswertes. Dies zeigt auch elektromyographisch die Vollständigkeit der Motorblockade an (Abb. 11).

Zum Beginn der Regression für die motorische Paralyse lagen die Aktionspotentiale bei 684 μV für 0,5 % und 846 μV für 0,75 % Bupivacain. Am Ende der Regression betrugen sie 1685 μV für 0,5 % und 1550 μV für 0,75 % Bupivacain und hatten damit den Ausgangswert noch nicht ganz wieder erreicht (Abb. 12).

Das mittlere Aktionspotential lag 3 Tage und 3 Wochen nach Blockade etwas über dem Ausgangswert. Ebenso verhielten sich die Nervenleitgeschwindigkeiten. Hierbei bestanden keine Unterschiede zwischen den Konzentrationen. Für beide Konzentrationen lassen sich mit großer Wahrscheinlichkeit histotoxische Spätwirkungen ausschließen (Abb. 13 und 14).

VIII. Diskussion

Frühere Untersucher hatten schon die beidseitige Ulnarisblockade für vergleichende Untersuchungen neuer Lokalanästhetika empfohlen (3,3a,25,26,35). Wir benutzten diese Technik im doppelten Blindversuch für die vergleichenden Untersuchungen von Bupivacain 0,5 % und 0,75 %, beide mit Adrenalin 1 : 200000. Zusätzlich unternahmen wir elektromyographische Tests zum Aufzeigen oder Ausschließen eventueller Spätschädigungen nach Lokalanästhesie und zum Vergleich mit den klinischen Testmethoden.

In der Wirkungs- und Regressionszeit konnten keine Unterschiede zwischen den Konzentrationen aufgezeigt werden. Nur für die Latenzzeit waren Unterschiede nachweisbar, die allerdings nur für die Latenz der motorischen Paralyse statistisch auffällig waren. Bupivacain 0,75 % hatte im ganzen eine kürzere Latenzzeit, im Durchschnitt die Hälfte der Zeit von Bupivacain 0,5 % (Abb. 5).

Die kürzeste Latenzzeit mit 5,7 und 3,3 Minuten hatte die Erhöhung der Temperatur im geblockten Gebiet, also die Blockade der vegetativen Faseranteile. Das entspricht physiologischen Untersuchungen, die zeigten, daß die Unterbrechung in dünnen Fasern schneller komplett ist als in dickeren Fasern (15, 32,47). Die längste Latenzzeit hatte die motorische Paralyse. Das ist verständlich, da der Faserdurchmesser der motorischen Fasern mit etwa 15 μ mehr als 10mal dem der vegetativen Fasern entspricht (8). (Abb. 5)

Es ist auch verständlich, daß nur hier statistisch auffällige Unterschiede nachweisbar waren. Wenn die Zugänglichkeit für Lokalanaesthetika mit abnehmendem Faserdurchmesser steigt, und auch die Sensibilität der dünnen Fasern gegenüber Lokalanaesthetika größer ist als die der dicken Fasern, dann müssen schon kleine Konzentrationen ausreichen, um die dünnen Faseranteile wirksam und schnell zu blockieren. Hier kann sich also die größere Konzentration gar nicht auswirken. Dagegen prägt sich bei dickeren Fasern der größere Diffusions- und Penetrationsgradient der höheren Konzentration aus (4,28).

Die Tatsache, daß sich die Latenzzeit-unterschiede bei Analgesie und Temperaturanstieg zwischen den beiden Konzentrationen statistisch nicht sichern ließen, ist wohl zum einen auf den Faserdurchmesser zurückzuführen, zum anderen aber dadurch bedingt, daß es unmöglich zu kontrollieren ist, wann bei einer Leitungsanaesthesie intra- oder perineural injiziert wurde. So liegen die Einzelwerte der Latenzzeit in einem zu großen Streubereich, um signifikante Unterschiede zwischen den Konzentrationen nachzuweisen.

Vergleicht man die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Werte für die Latenzzeit der motorischen Paralyse mit den von ROGWALDER gefundenen Daten, so ergeben sich erhebliche Unterschiede. ROGWALDER fand für Bupivacain 0,5 % mit Adrenalin eine mehr als doppelt so lange Latenzzeit (33). Das ist sicherlich auf die Tatsache zurückzuführen, daß Rogwalder nach der gleichen Methode Drucke bis herunter auf 2 cm H₂O gemessen hat. Wir nahmen diese Messungen nur bis 5 cm H₂O vor und sahen dann die Wirkung als komplett an, denn der Systemdruck von 20 cm H₂O ist zu groß, um so geringe Druckschwankungen wie 10 % des Systemdruckes noch genau messen zu können. Neuere Untersuchungen bestätigten diese Vorgangsweise. Mit der genaueren Methode der elektronischen Druckmessung durch ein Statham-Element waren in den unteren Druckbereichen nur unzuverlässige einzelne Druckmessungen möglich (47).

Die Wirkungszeit zeigte keine nachweisbaren Unterschiede zwischen den Konzentrationen, wobei die Mittelwerte nur um einige Minuten auseinanderlagen (Tab. 2). Die Temperaturerhöhung dauerte mit 723 Minuten für Bupivacain 0,5 % und 714 Minuten für Bupivacain 0,75 % am längsten an. Die Analgesie war für die Dauer von über 11 Stunden komplett. Die kleineren Faseranteile sind sensibler gegenüber Lokalanaesthetika und haben eine längere Bindungsfähigkeit. Außerdem bleibt hier die minimale effektive Konzentration länger aufrecht erhalten (9,32,36). (Abb. 6)

Die motorische Paralyse dauerte bei beiden Konzentrationen im Mittel über 10 Stunden an. Die motorischen Faseranteile haben die längste Latenz- und die kürzeste Wirkungszeit bei Blockade (9,15). Der große Faserdurchmesser macht eine größere minimale effektive Konzentration notwendig, die auch eher wieder unterschritten wird.

Bei 13 von 17 Versuchspersonen zeigte sich eine insgesamt längere Wirkungszeit auf der linken Hand, nur in 3 Fällen war rechts die Wirkungszeit länger als links. Ebenfalls bei 13 von 17 Versuchspersonen war die Latenzzeit für die rechte Seite länger als links. Ob dies damit zusammenhängt, daß die meist dominante rechte Hand einen dickeren Nervenradius beim Nervus ulnaris entwickelt, ist unsicher. Immerhin zeigt sich hier eine deutliche Tendenz, die auf einen Unterschied hinweisen könnte.

In einem Fall, wo die Versuchsperson direkt vor dem Nervenblock noch geraucht hatte, war keine Temperaturerhöhung nach Blockade nachweisbar. Die Analgesie und motorische Paralyse waren allerdings komplett, die Analgesie dauerte sogar verglichen mit dem Mittelwert 4 Stunden länger an. Es ist auffällig, daß die Dauer dieses Blocks die längste von allen war. Es ist wahrscheinlich, daß sich hier der vasokonstriktorische Effekt des Nikotin deutlich ausgeprägt hat.

Wie auch vorher schon andere Autoren (12,25,35) fanden wir keine längere Wirkung für die höhere Konzentration.

FELDMANN fand 1966 sogar eine längere Wirkung für Bupivacain 0,25 % mit Adrenalin als für 0,5 % mit Adrenalin (12).

Das widerspricht der von einigen Untersuchern aufgestellten Formel, daß die Dauer der Blockade in direktem Verhältnis zum Logarithmus der Konzentration des Lokalanaesthetikums steht (4,9). Die Abhängigkeit der Latenz-, Wirkungs- und Regressionszeiten von der Konzentration des Lokalanaesthetikums läßt sich sicher nur für kleine Konzentrationen kurz wirkender Lokalanaesthetika verteidigen. Die Untersuchungen darüber lagen auch vorwiegend auf dem Gebiet solcher kurz wirkenden Pharmaka (4,28,32,36). Dagegen muß man für lang wirkende Lokalanaesthetika - wie Bupivacain - eine generelle formelhafte Abhängigkeit der Wirkungszeiten von der Konzentration leugnen. Jedenfalls geben die vorliegenden Untersuchungen zusammen mit denen ROGWALDERS und FELDMANNs Anlaß dazu.

Daher muß man annehmen, daß von einer bestimmten Potenz des Lokalanaesthetikums ab Konzentrationseinflüsse unsicherer werden. Dies gilt vor allem für die periphere Nervenblockade und die Spinalanaesthesia. Dagegen haben Untersuchungen über Bupivacain 0,5% und 0,75 % bei der Periduralanaesthesia deutliche Unterschiede aufgezeigt (24). Bei dieser Technik kann die höhere Konzentration auf der größeren Diffusionsstrecke wirksam werden.

Die Regressionszeit dauerte für beide Konzentrationen 3 bis 5mal länger als die Latenzzeit (Tab. 3). Das große Konzentrationsgefälle der Latenzzeit herrscht in der Regression nicht mehr vor, die Diffusion schreitet nur langsam voran. Außerdem ist das Lokalanaesthetikum reversibel an die Nervenstrukturen gebunden, so daß dadurch auch die Diffusion nach außen verzögert wird (4,32). Die Analgesie hatte eine Regressionszeit von 42,6 Minuten für beide Konzentrationen, dagegen benötigte die grobe Kraft mehr als doppelt so lange für die Rückkehr zur Ausgangslage. Große Fasern, wie die motorischen Faseranteile, haben einen kleineren Diffusionsgradienten, so daß hier die Regression länger anhält (Abb. 7).

In allen Fällen setzte die Motorik vor der Sensibilität wieder ein. Nur in einem Fall begann die Regression für motorische und sensible Fasern gleichzeitig. Diese Ergebnisse bestätigen den Einfluß von Faserradius auf Bindungskraft und Wirkungszeit.

Unterschiede zwischen den Konzentrationen waren nicht aufzuzeigen für die Regressionszeit. ROGWALDERs Untersuchungen über Bupivacain 0,25 % und 0,5 % ergaben ebenfalls keine Konzentrationsunterschiede für die Regressionszeit (35).

Bei den elektromyographischen Untersuchungen zeigten sich Unterschiede zwischen den beiden Konzentrationen in der Latenzzeit. Während bei Bupivacain 0,5 % 71 Minuten notwendig waren, um das Aktionspotential auf 2 % des Ausgangswertes zu senken, waren es bei Bupivacain 0,75 % nur 52 Minuten. Dagegen waren keine Unterschiede im Abfall der Aktionspotentiale bis auf 50 % und 20 % des Ausgangswertes nachweisbar. Erst nach einem Abfall auf 20 % des Ausgangswertes weichen die Werte für die beiden Konzentrationen auseinander (Abb. 8).

Auch schon in früheren Untersuchungen war der Abfall der Aktionspotentiale auf 50 % und 20 % des Ausgangswertes bei verschiedenen Konzentrationen gleichmäßig und rapide (36). Erst danach wurde der Abfall erheblich langsamer und zeigte Konzentrationsunterschiede.

Hier war bei dieser Untersuchungsmethode exakt und objektiv der Wirkungseintritt und Wirkungsgrad nachweisbar. Es ist hier nicht nur möglich zu zeigen, wie schnell die Wirkung eintritt, sondern es wird möglich, die Latenzzeit im Abfall der Aktionspotentiale zu differenzieren.

Abb. 12 zeigt, daß die Höhe der Aktionspotentiale am Anfang der klinischen Wirkung der Lokalanästhesie bei etwa 15 % des Ausgangswertes lagen. Von anderen Autoren ist schon

darauf hingewiesen worden, daß Nervenleitung schon ausfällt, wenn die Potentiale noch Höhen zwischen 1 % und 50 % des Ausgangswertes aufweisen (41,42).

Die Tatsache, daß die Latenz des elektromyographischen Abfalls der Aktionspotentiale erheblich länger als die Latenzzeit für die klinisch messbare motorische Paralyse war, weist auf Unterschiede in der Erfassung der Faseranteile hin. Während die sichtbare willkürliche Muskelkontraktion in dem Moment ausfällt, wo durch Block eines großen Faseranteiles keine koordinierte Muskelbewegung mehr möglich ist, gehen die Messungen der Aktionspotentiale in ihrer Genauigkeit weiter. Hier ist es möglich, Aktionsströme, die zu keiner sichtbaren Kontraktion mehr führen können, noch zu erfassen. Dies legt den Schluß nahe, daß die elektromyographisch nachweisbaren Impulse zu unsynchronisiert ablaufen, um zu einer Muskelkontraktion zu führen. Die fortschreitende Desynchronisation ist auch aus den Abbildungen 16 und 17 zu ersehen. Darüber hinaus ist aus den Abbildungen zu entnehmen, daß mit fallendem Aktionspotential die Frequenz der Impulse gleichermaßen fällt. Dies ist allerdings in dieser Arbeit nicht weiter untersucht worden. Es ist nur eine auffällige Übereinstimmung zwischen der Höhe der Aktionspotentiale und der Frequenz festgestellt worden.

Der Grad des endgültigen Abfalls der Aktionspotentiale war nicht unterschiedlich für beide Konzentrationen. Gleichermaßen fielen die Aktionspotentiale während der vollen Wirkung auf unter 2 % des Ausgangswertes ab und zeigten so elektromyographisch die komplette motorische Paralyse. Dabei lagen die absoluten Werte der Aktionspotentiale während der vollen Wirkung der Blockade bei etwa 15 μ V (Abb. 15,16,17,18).

Die elektromyographische Wirkungszeit ist verglichen mit den klinisch ermittelten Wirkungszeiten kürzer. Der Abfall der Aktionspotentiale auf unter 2 % hielt für 520,5 Minuten

bei Bupivacain 0,5 % und für 522,5 Minuten für Bupivacain 0,75 % an. Damit war die so bestimmte Wirkungszeit im Mittel etwa 80 Minuten kürzer als die Wirkungszeit der motorischen Paralyse (Abb. 10). Daraus muß geschlossen werden, daß einige Zeit, bevor die Regression für klinisch messbare Parameter eintritt, der Nerv seine Funktion wieder aufnimmt, allerdings mit reduzierter Frequenz und erniedrigtem Aktionspotential (Abb. 18). Abbildung 18 zeigt die während der Regression in Höhe und Frequenz noch reduzierten Aktionspotentiale, die nach Ende der Blockade aber wieder in einem normalen Bereich lagen.

Zum Ausschluß eventueller Spätschädigungen durch das Lokalanästhetikum wurden außerdem Messungen der Aktionspotentiale und der Nervenleitgeschwindigkeit vor Blockade und 3 Tage und 3 Wochen nach Block vorgenommen. Es zeigte sich für beide Konzentrationen gleichermaßen, daß die Aktionspotentiale nach Blockade den Ausgangswert nicht unterschritten. Lediglich bei zwei Versuchspersonen war der Wert auf 40 % und 35 % des Ausgangswertes erniedrigt. Dies wurde allerdings nicht als pathologisch bewertet, da bei beiden Versuchspersonen die Nervenleitgeschwindigkeit während dieser Zeit im Normbereich lag (Abb. 13 und 14).

Aus Abbildung 13 ist ersichtlich, daß das mittlere Aktionspotential für beide Konzentrationen und zu beiden Messzeitpunkten über dem Ausgangswert lag. Somit können für beide Konzentrationen von Bupivacain histotoxische Nervenschädigungen ausgeschlossen werden. Aus der Abbildung ist weiterhin zu entnehmen, daß an beiden Terminen nach Blockade die Aktionspotentiale für Bupivacain 0,5 % höher lagen als die von Bupivacain 0,75 %. Ein Einfluß der höheren Konzentration muß diskutiert werden, ist aber nicht zu beweisen. Aus dem rechten Teil der Abbildung 13 wird besonders deutlich, daß die Aktionspotentiale keine pathologischen Abweichungen zeigten, da sich die Differenzwerte zum Ausgangswert mit einer deutlich positiven Tendenz um Null bewegen. Das heißt, daß die Potentiale sich gegenüber dem Ausgangs-

wert nicht deutlich unterschieden, jedoch eine leicht ansteigende Tendenz zeigten.

Bei der Nervenleitgeschwindigkeit war die Aussage ähnlich. Auch hier war in keinem Fall ein negatives Ergebnis aufgetreten. In keinem Fall fiel die Nervenleitgeschwindigkeit unter den Wert von 60 m/sec. Damit liegen die Nervenleitgeschwindigkeiten alle in dem von HODES angegebenen Bereich für den Nervus ulnaris (18). Der tiefste Wert lag bei 76 % des Ausgangswertes und bei einem Absolutwert von 61,5 m/sec. (Abb. 14).

Mit den beiden Methoden ist eindeutig nachgewiesen, daß bei perineuraler Injektion keine Nervenschädigungen durch Bupivacain 0,5 % und 0,75 % zu erwarten sind.

Um den Streubereich bei elektromyographischen Messungen nach der vorliegenden Methode zu erfassen, haben wir drei Leermessungen an 8 Versuchspersonen vorgenommen. Die Untersuchung wurde an beiden Händen unter Ableitung von der Muskelgruppe des Hypothenar durchgeführt. Dabei haben wir in dominante und nicht dominante Hand unterschieden. Es zeigte sich für die dominante Hand eine mittlere Abweichung aller Werte vom gemeinsamen Mittelwert von 17,9 %, für die nicht dominante Hand eine Abweichung von 13,4 %. Bei der dominanten Hand zeigte sich eine ansteigende Tendenz zwischen den 3 Messungen. Dies muß in einer größeren Versuchsreihe noch einmal diskutiert werden. Bis jetzt läßt sich ein Übungseffekt statistisch nicht nachweisen (Abb. 19). Der hier ermittelte Streubereich liegt in einer Größenordnung, die durchaus noch exakte Bestimmungen zuläßt. Auch andere Untersucher haben diskutiert, daß sich vollständig identische Ableitung der Potentiale nicht erreichen läßt (18,26).

IX. Schlußfolgerungen

Wenn man die angewandten Methoden beurteilt, zeigen sich bei den klinischen Untersuchungsmethoden einige erhebliche Nachteile.

Bei der Analgesie-Messung mit dem Kaltenbach Algesimeter gehen zwei subjektive Beurteilungen ein, die der Versuchsperson und die des Untersuchers. Wir haben das zu reduzieren versucht, indem in allen Fällen derselbe Untersucher die Messungen vorgenommen hat. Dennoch erscheint uns der Beurteilungsspielraum durch die Versuchsperson erheblich zu sein. Außerdem spielt bei der Beurteilung der Schmerzqualität einer Nadel die Druckkomponente eine erhebliche Rolle. Es ist äußerst fraglich, ob nach der angewandten Methode exakt zwischen Schmerz und Druck unterschieden werden kann. Inzwischen vorliegende Untersuchungen mit Reaktionszeiten auf einen Nadelstich nach Ulnarisblockade konnten in vielen Fällen eindeutig zwischen Schmerz- und Druckempfindungen unterscheiden. Diese Untersuchungen haben den Unterschied zwischen objektiven Meßdaten und subjektiven Empfindungen bei Analgesieprüfungen deutlich gemacht (47).

Bei der Messung der motorischen Paralyse ist es zwar möglich, den Wirkungsgrad zu beurteilen. Hier fällt jedoch die Möglichkeit fort, den Übergang von Latenz zur vollen Wirkung genau zu bestimmen, da der mit 20 cm H₂O aufgeblasene Ballon in seinem vorgegebenen Druck zu hoch liegt, um kleine Muskelkontraktionen anzeigen zu können.

Die Bestimmung der Temperaturdifferenzen erlaubt nur qualitative Aussagen. Es ist mit dieser Methode nicht möglich, Aussagen über den Wirkungsgrad einer Blockade zu treffen, zumal die Messungen der Temperaturdifferenz noch erheblich von dem Absolutwert der Ausgangstemperatur abhängen.

Dagegen geben elektromyographische Messungen die Möglichkeit zur qualitativen und quantitativen Beurteilung einer Nervenblockade. Der Wirkungsgrad ist exakt und objektiv zu

bestimmen. Die Latenzzeit, bezogen auf das Vorhandensein von Nervenaktivitäten, läßt sich objektiv messen.

Vor allem ist aber diese Methode notwendig, um eventuelle Spätschädigungen des Nervens aufzuzeigen oder auszuschließen. Bei der zunehmenden Wirksamkeit der neuen Lokalanaesthetika scheint diese Methode unumgänglich zur objektiven Kontrolle des postanaesthesiologischen Verlaufs.

X. Zusammenfassung

Im doppelten Blindversuch an 17 Versuchspersonen sind nach Ulnarisblockaden die Latenz-, Wirkungs- und Regressionszeiten von Bupivacain mit Adrenalin 1 : 200000 in den Konzentrationen 0,5 % und 0,75 % verglichen worden.

Es zeigten sich statistisch auffällige Unterschiede in der Latenz der motorischen Paralyse. Sonst waren statistisch keine Unterschiede zwischen den Konzentrationen nachweisbar.

Beide Konzentrationen zeigten eine kurze Latenzzeit und mit durchschnittlich 11 Stunden eine sehr lange Wirkungszeit. Elektromyographisch wurde der Wirkungsgrad als komplett bestimmt.

Die elektromyographischen Untersuchungen konnten histotoxische Spätschädigungen nicht nachweisen.

Die klinischen und elektromyographischen Methoden zur Messung von Wirkungszeit und Wirkungsgrad eines Lokalanaesthetikums wurden verglichen.

Aufgrund der gefundenen Ergebnisse bestehen keine Bedenken, die 0,75 %-ige Konzentration von Bupivacain in der Klinik anzuwenden.

XI. Literaturverzeichnis

1. Adriani, J.: The clinical pharmacology of local anesthetics, Clin. Pharmacol. Ther. 1:645, 1960
2. Adriani, J.: The chemistry and physics of anesthesia, ed. 2 Springfield, 1962
3. Albert, J., Löfström, B.: Bilateral ulnar nerve blocks for the evaluation of local anesthetic agents, Acta Anaesth. Scand. 5:99, 1961
- 3a. Albert, J., Löfström, B.: Bilateral ulnar nerve blocks for the evaluation of local anesthetic agents, Acta Anaesth. Scand. 9:1, 1965
4. Bennet, A. L., Wagner, J.C., Mc Intyre, A.R.: The determination of local anesthetic potency by observation of nerve action-potentials, J. Pharmacol. Exp. Ther. 75:125, 1942
5. Bishop, G.H.: Action of nerve depressants on potential, J. Cell. Comp. Physiol. 1:77, 1932
6. Bonica, J.J.: Clinical investigation of local anesthetics, Anesthesiology, 18:110, 1957
7. Brade, R.: Vergleichende Untersuchungen über die Wirksamkeit von Mepivacain und dem neuen Lokalanaesthetikum Carbostesin, Diss. Mainz 1966
8. Collins, W.F., Randt, C.T.: Fiber size and organisation of afferent pathways, Arch. Neurol. 5:202, 1961
9. De Jong, R.H., Wagman, I.H.: Physiological mechanism of peripheral nerve block by local anesthetics, Anesthesiology, 21:684, 1963
10. Ehrenberg, L.: The time-concentration curve of local anesthetics, Acta Chem. Scand. 2:63, 1948
11. af Ekenstam, B., Egner, B., Petersen, G.: N-alkyl-pyrrolidine and N-alkylpiperidin carboxyl acid amids Acta Chem. Scand. 11:1183, 1957

12. Feldmann, G., Nordenram, A.: Marcain in oral surgery,
Anaesth. Scand. Proceedings I 1966,
Suppl. XXIII, 409
13. Fleckenstein, R.: Elektrophysiologische Studien zum
Mechanismus des Nervenblocks durch Schmerz-
stoffe und Lokalanästhetika, Arch. Exp.
Pathol. Pharmacol. 212:416, 1950-51
14. Frey, R., Hügin, W., Mayrhofer, B.: Lehrbuch der Anaesthe-
siologie, Berlin 1972
15. Gasser, H.S., Erlanger, J.: The role of fiber size in the
establishment of nerve block by pressure
or cocain, Amer. J. Physiol. 88:581, 1929
16. Geddes, I.C.: Studies with local anesthetics: A review
Brit.J. Anesth. 17:609, 1955
17. Grundfest, H.: Bioelectrical potentials in the nervous
system and in muscle, Ann. Rev. Physiol.
9:477, 1947
18. Hodes, R., Larrabee, M.G., German, W.: The human electro-
myogram in response to nerve stimulation
and the conduction velocity of motor axons,
Arch. Neurol. Psychiat. 60:340, 1948
19. Hodgkin, A.L.: The ionic basis of electrical activity in
nerve and muscle, Biol. Rev. 26:339, 1951
20. Hodgkin, A.L.: Ionic movements and electrical activity in
giant nerve fibers, Proc. Roy. Soc. Biol.
148:1, 1958
21. Holler, W.: Die Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentra-
tion in der Lokalanästhesie, Deutsche zahn-
ärztl. Zeitschr. 8:701, 1953
22. Kaltenbach: Ein praktisches Algesimeter und seine klini-
sche Erprobung, Ärztl. Wochenschr. 12:327,
1957
23. Koller, S.: Statistische Auswertungsmethoden. in:
Rauen, H.M. Biochemisches Taschenbuch,
II. Teil, 2. Aufl. Berlin 1964, 959

24. Köpf, B.: Persönliche Mitteilung
25. Löfström, B., Thulin, L.: Procedures for objective evaluation of nerve blocks, Acta Anaesth. Scand. 9:213, 1965
26. Löfström, B., Wennberg, A., Widen, L.: Late disturbances in nerve function after block with local anaesthetic agents, Acta Anaesth. Scand. 10:111, 1966
27. Löfström, B.: Aspects of the pharmacology of local anaesthetic agents, Brit. J. Anaesth. 42:194, 1970
28. Miescher, K.: Über einige quantitative Beziehungen in der Anwendung von Arzneimitteln, Helv. Med. Acta. 7:(Suppl.6):126, 1941
29. Meyer, J.: Dosierung und Wirkungszeit von Bupivacain bei verschiedenen Techniken der Regionalanaesthesie, Symposium Bad Oeynhausen, 31.1.1970
30. Moberg, E.: Objective methods for determining the functional value of sensibility in the hand, J. Bone and Joint. Surg. 8:454, 1958
31. Moore, D.C.: Complications of regional anaesthesia, Springfield, Ill., C.C. Thomas, 1955
32. Nathan, P.W., Sears, T.A.: Some factors concerned in differential nerve block by local anaesthetics, J. Physiol. (London) 157:565, 1961
33. Nolte, H.: Die Technik der Lokalanaesthesie, Springer, Berlin 1966
34. Nolte, H., Meyer, J.: Regionale Anaesthesie mit dem Langzeitanaesthetikum, Bupivacain, G.Thieme, Stuttgart 1971
35. Rogwaller, H.: Untersuchung über die Latenz-, Wirkungs- und Regressionszeit von Lokalanaesthetika bei Blockierung des N.ulnaris, Diss. Mainz 1968

36. Rud. J.: Local anaesthetics: An electrophysiological investigation of local anaesthesia of peripheral nerves, *Acta Physiol. Scand.* 51 (suppl. 178) 1, 1961
37. Shanes, A.M.: Distinction between effects on metabolic transport and passive transfer of ions, *Science* 124:724, 1956
38. Shanes, A.M.: Electrochemical aspects of physiological and pharmacological action in excitable cells, Part I: *Pharmacol. Rev.* 10:59, 1958
39. Shanes, A.M.: Part II, *Pharmacol. Rev.* 10:165, 1958
40. Stämpfli, R.: A new method for measuring membrane potentials with external electrodes, *Experientia* 10:508, 1954
41. Tasaki, I.: Conduction of the nerve impulse, In Field, J.: *Handbook of Physiology*, Washington, Vol. I. 75, 1959
42. Toman, J.E.P.: Neuropharmacology of peripheral nerve, *Pharmacol. Rev.* 4:168, 1952
43. Tower, D.B., Luse, S.A., Grundfest, H.: Properties of membranes and diseases of the nervous system, Springer, New York, 1, 1962
44. Tucker, G.T., Boyes, R.N., Budenbrough, P.O.; Moore, D.C.: Binding of Anilide-type local Anesthetics in Human Plasma Anaesthesiology 33:287, 1970
45. Widman, B.: Clinical trial of a new local anaesthetic agent (LAC-43) with the aid of the pin-prick and ninhydrin methods in finger blocks. *Acta Anaesth. Scand.* 8:219, 1964
46. Wissenschaftliche Tabellen, 1971, 7. Auflage
47. Zenz, M., Fruhstorfer, H., Nolte, H., Hensel, H.: Dissoziierter Ausfall von Kalt- und Warmempfindung bei Leitungsanaesthesie, Vortrag auf dem 41. Kongress der Deutschen Physiologischen Gesellschaft, Düsseldorf, 30.3.1973 und *Pflügers Archiv*, 1973, Suppl. to Vol. 339

Tab. I Latenzzeiten [Min.] für Bupivacain mit Adrenalin 1:200000

VP	Analgesie		Motor. Paralyse		Temperaturerhöhung	
	0,5%	0,75%	0,5%	0,75%	0,5%	0,75%
1	85	21	100	41	25	11
2	5	20	51	58	2	2
3	10	5	23	23	2	2
4	6	3	8	3	6	1
5	4	8	4	9	3	2
6	15	9	15	14	2	4
7	3	17	15	24	2	7
8	4	3	28	20	4	3
9	5	7	20	7	5	2
10	4	7	14	7	4	2
11	14	4	40	19	3	2
12	35	21	85	56	-	-
13	9	8	9	8	5	4
14	17	3	22	9	12	3
15	2	5	4	7	2	5
16	33	11	38	24	3	1
17	11	7	11	5	11	2
$\bar{x}$	15,4	9,3	28,6	19,6	5,6	3,3
s	20,4	6,3	27,4	17,1	5,9	2,5
$s_{\bar{x}}$	4,9	1,5	6,6	4,1	1,4	0,6
$\bar{d}$	6,0		9,0		2,3	
s	17,6		16,3		4,8	
$s_{\bar{d}}$	4,2		3,9		1,2	
$\frac{\bar{d}}{s_{\bar{d}}}$	1,4		2,2		1,9	

$\bar{x}$: Mittelwert

s : Standardabweichung

$s_{\bar{x}}$: Standardabweichung des Mittelwertes

$\bar{d}$: Mittelwert der Differenz

s : Standardabweichung

$s_{\bar{d}}$: Standardabweichung des Mittelwertes

$\frac{\bar{d}}{s_{\bar{d}}}$: Prüfgröße für den t-Test für verbundene Stichproben

Tab. II Wirkungszeiten [Min.] für Bupivacain mit Adrenalin

1 : 200000

VP	Analgesie		Motor. Paralyse		Temperaturerhöhung	
	0,5%	0,75%	0,5%	0,75%	0,5%	0,75%
1	405	765	360	555	590	880
2	523	596	462	212	618	713
3	595	700	567	672	678	728
4	709	507	567	487	754	569
5	748	667	713	631	824	738
6	687	640	652	635	755	670
7	882	765	780	723	903	815
8	712	732	613	645	717	722
9	790	790	750	790	830	815
10	645	690	610	665	740	760
11	661	610	575	560	702	637
12	885	915	790	820	-	-
13	616	676	551	626	745	760
14	655	591	420	465	595	561
15	458	343	441	334	533	368
16	810	765	770	748	835	815
17	719	908	709	845	749	878
$\bar{x}$	676,4	685,8	607,6	612,5	723,0	714,3
s	132,9	138,9	133,7	167,5	101,2	132,1
$s_{\bar{x}}$	32,2	33,6	32,4	40,6	25,3	33,0
$\bar{d}$	-9,4		-4,8		6,3	
s	130,4		103,8		123,3	
$s_{\bar{d}}$	31,6		25,1		32,9	
$\frac{\bar{d}}{s_{\bar{d}}}$	-0,2		-0,1		0,1	

Tab. III Regressionszeiten [Min.] für Bupivacain mit Adrenalin

1 : 200000

VP	Analgesie		Motorische Paralyse	
	0,5%	0,75%	0,5 %	0,75 %
1	111	60	165	285
2	60	90	85	395
3	18	25	60	58
4	70	55	210	190
5	50	50	85	65
6	15	45	30	30
7	17	35	107	90
8	30	25	35	25
9	20	15	55	15
10	50	25	70	75
11	40	30	100	45
12	25	50	50	100
13	65	45	175	105
14	10	40	210	170
15	95	70	110	105
16	30	40	65	55
17	20	25	110	65
$\bar{x}$	42,6	42,6	101,2	110,1
s	29,2	19,0	57,0	100,0
$s_{\bar{x}}$	7,1	4,6	13,8	24,3
$\bar{d}$	0,0		-8,8	
s	22,8		88,7	
$s_{\bar{d}}$	5,5		21,5	
$\frac{\bar{d}}{s_{\bar{d}}}$	0,0		-0,4	

Tab. IV Leermessungen der Aktionspotentiale

Mittelwerte in μV

a. Dominante Hand

	Mittelwert	Stand.Abweichung	Konf.Bereich für $p=0,05$	
1. Tag	1843,75	921,73	1073,16	2614,33
2. Tag	2087,50	917,10	1320,71	2854,28
3. Tag	2500,00	824,62	1810,60	3189,39

b. Nicht dominante Hand

1. Tag	1750,00	1213,02	735,89	2764,10
2. Tag	1868,75	1237,77	833,95	2903,54
3. Tag	1612,50	637,93	1079,17	2145,82

Tab. V Nervenleitgeschwindigkeit / m/sec.

Mittelwerte vor Blockade und 3 Tage und 3 Wochen nach Block

a. mit Bupivacain 0,5 % mit Adrenalin 1 : 200000

	Mittelwert	Stand.abweichung	Konf.Bereich für $p=0,05$	
Vor Bl.	72,2	11,1	62,9	81,6
3 Tage n.	75,6	7,1	69,7	81,5
3 Wo.n.Bl.	72,4	9,5	64,4	80,4

b. mit Bupivacain 0,75 % mit Adrenalin 1 : 200000

Vor Bl.	72,6	10,6	63,7	81,5
3 Tage n.	72,6	8,0	65,9	79,4
3 Wo.n.Bl.	78,5	10,1	70,1	87,0

Tab. VI Aktionspotentiale in μ V

Mittelwerte vor Blockade und 3 Tage und 3 Wochen nach
Blockade

a. mit Bupivacain 0,5 % mit Adrenalin 1 : 200000

	Mittelwert	Stand.abweichung	Konf.Bereich für $p=0,05$	
Vor Bl.	785,5	501,6	399,9	1171,1
3 Tage n.	1091,1	1083,0	258,5	1923,5
3 Wo.n.Bl.	1623,3	1103,0	775,4	2471,1

b. mit Bupivacain 0,75 % mit Adrenalin 1 : 200000

Vor Bl.	955,5	301,5	723,7	1187,3
3 Tage n.	1030,0	507,9	639,5	1420,4
3 Wo.n.Bl.	1360,0	784,2	757,1	1962,8

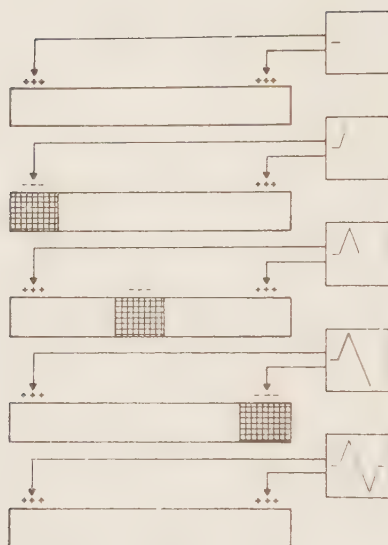


Abb. 1 Entstehung eines biphasischen Aktions-
potentials an der Nervenmembran

— : erregte Membran

+ : Membran in Ruhe

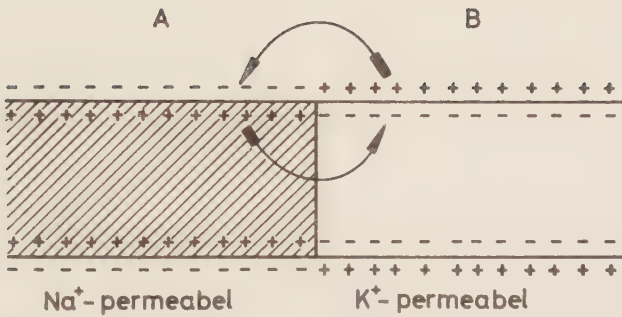


Abb. 2a Erregung an der unmyelinisierten Nervenfaser

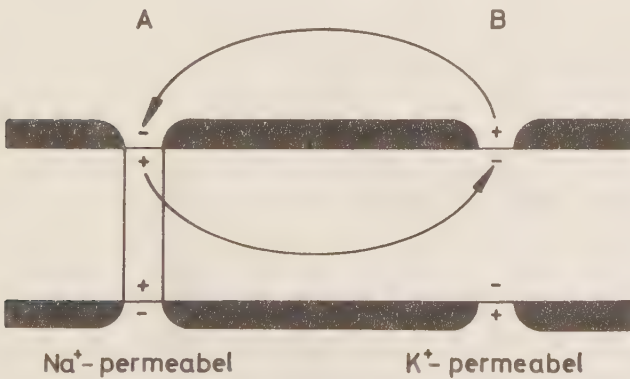


Abb. 2b Erregung an der myelinisierten Nervenfaser

Die Pfeile markieren die Richtung der Ionenströme, die bei A zu einer Depolarisation führen.

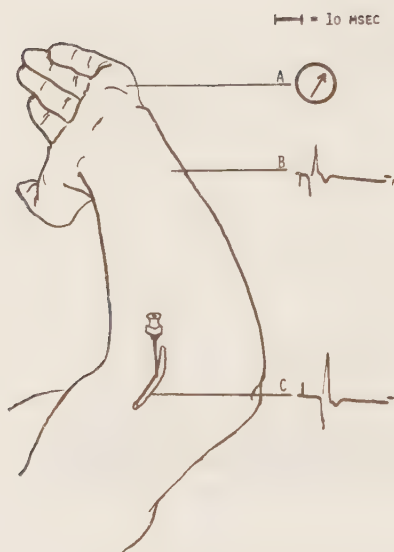


Abb. 3 Lage der Reiz- und Aufnahmeelektroden zur Ableitung der Summen-Aktionspotentiale und Nervenleitgeschwindigkeit

A: Registrierelektrode

B: Distale Reizelektrode

C: Proximale Reizelektrode

Bei B ist das Aktionspotential bei distaler Reizung dargestellt, bei C das bei proximaler Reizung. Aus Wegdifferenz zwischen B und C und den Latenzdifferenzen zwischen Reiz und Summen-Aktionspotential errechnet sich die motorische Leitungsgeschwindigkeit.

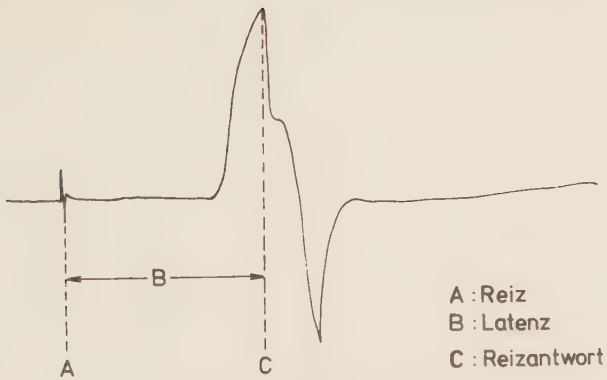


Abb. 4 Elektrischer Reiz und Summen-Aktionspotential zur Ermittlung der motorischen Leitungsgeschwindigkeit

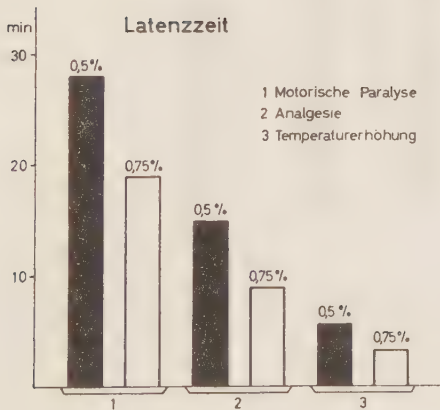


Abb. 5 Mittelwerte der Latenzzeiten nach bilateraler Ulnarisblockade mit Bupivacain 0,5 % und 0,75 % mit Adrenalin 1 : 200000 (n = 17)

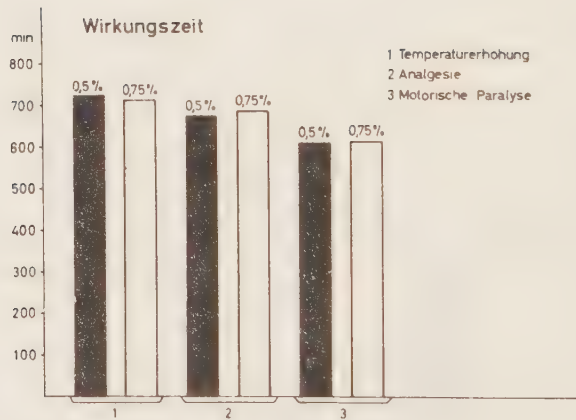


Abb. 1: Wirkungswirkungszeiten nach bilateraler
 Blockade mit Bupivacain 0,5 % und 0,75 %
 (n = 17)

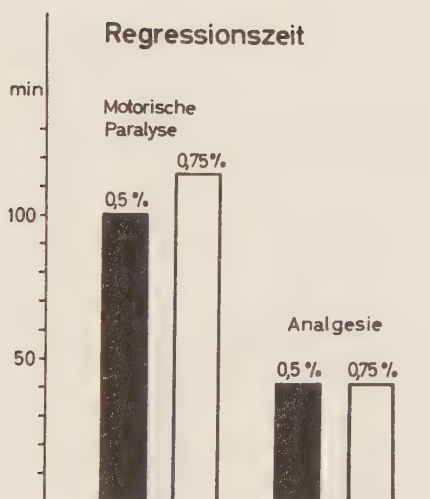


Abb. 7. Mittelwerte der Regressionszeiten nach bilateraler Ulnarisblockade mit Bupivacain 0,5 % und 0,75 % mit Adrenalin 1 : 200000 (n = 17)

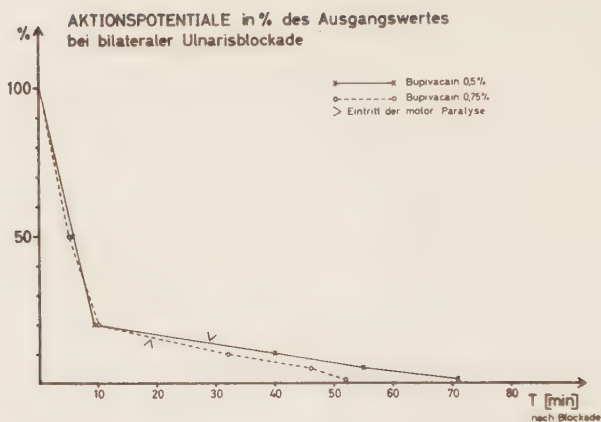


Abb. 8. Aktionspotentiale in % des Ausgangswertes nach bilateraler Ulnarisblockade (n = 7)

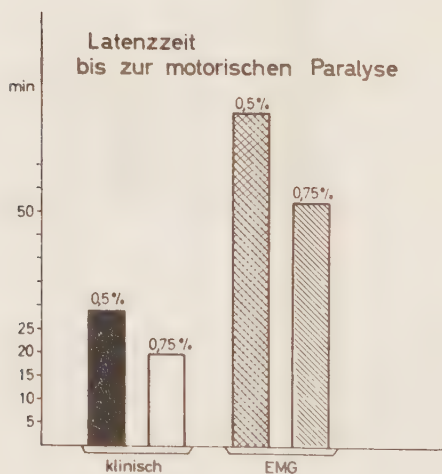


Abb. 9. Mittelwerte der klinischen und elektromyographischen Latenzzeiten nach bilateraler Ulnarisblockade mit Bupivacain + Adrenalin 1 : 200000
 Klinisch: n = 17 EMG: n = 7

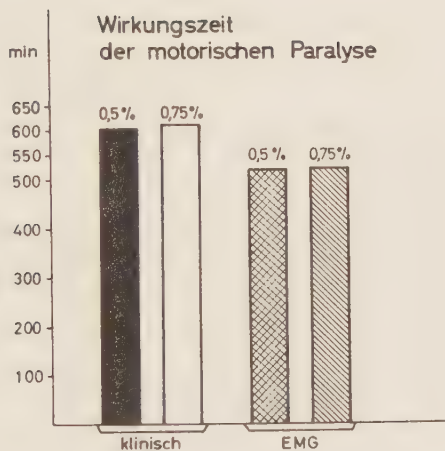


Abb. 10. Mittelwerte der klinischen und elektromyographischen Wirkungszeiten nach bilateraler Ulnarisblockade mit Bupivacain mit Adrenalin 1 : 200000
Klinisch: n = 17 EMG: n = 7

Aktionspotentiale

vor Block und während der vollen
klinischen Wirkung

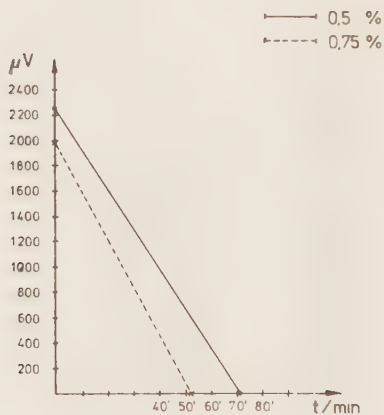


Abb. 11 Aktionspotentiale in μV vor und nach Ulnaris-
blockade mit Bupivacain mit Adrenalin 1 : 200000.
Bei der Konzentration 0,5 % wird nach 71 Min.
der Minimalwert erreicht, bei 0,75 % schon nach
52 Min.

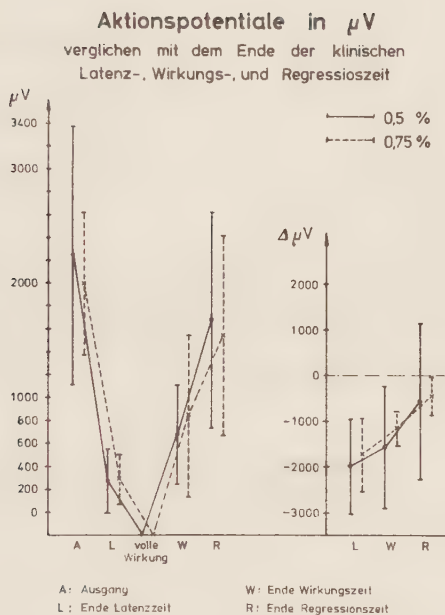


Abb. 12 Mittelwerte und Konfidenzbereiche für $p = 0,05$ der Aktionspotentiale vor und nach Ulnaris-blockade mit Bupivacain + Adrenalin 1 : 200000 Differenz der Aktionspotentiale zum Ausgangswert ($n = 7$)

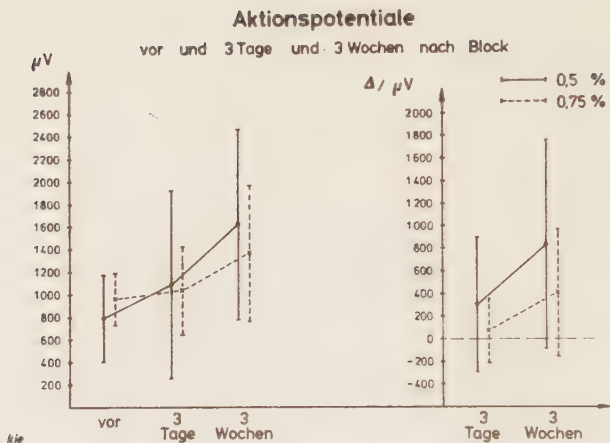


Abb. 13 Mittelwerte und Konfidenzbereiche für $p = 0,05$ der Aktionspotentiale vor und nach Ulnarisblockade mit Bupivacain + Adrenalin 1 : 200000 ($n = 7$)
Differenz der Aktionspotentiale zum Ausgangswert

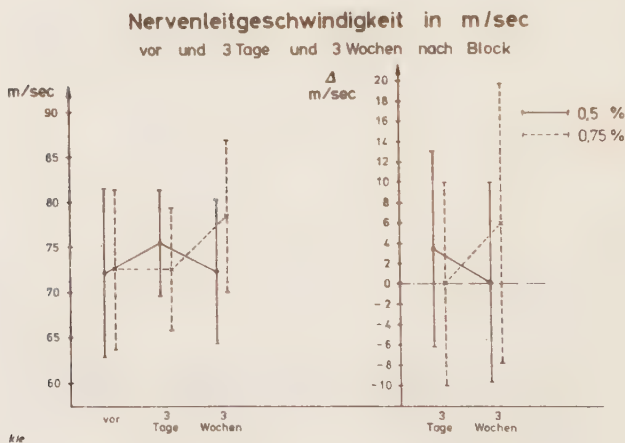


Abb. 14 Mittelwerte und Konfidenzbereiche für $p = 0,05$ der Nervenleitgeschwindigkeit vor und nach Ulnarisblockade mit Bupivacain + Adrenalin 1 : 200000 ($n = 8$)
Differenz der Nervenleitgeschwindigkeit zum Ausgangswert

AKTIONSPOTENTIALE BEI ULNARISBLOCKADE (ELLENBOGEN)

MIT BUPIVACAINE (ADRENALIN 1:200 000)

LI : 0.75 % - RE : 0.5 %

10 = 10 MSEC

VOR BLOCKADE :

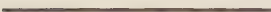


LI :
3000 MIKRO V



RE :
3000 MIKRO V

GEGEN WIDERSTAND :



LI :
3000 MIKRO V



RE :
3000 MIKRO V

Abb. 15 Aktionspotentiale in μV
vor bilateraler Ulnaris-
blockade
Ableitung vom M. abductor
digiti V bei maximaler
Abduktion des 5. Fingers

AKTIONSPOTENTIALE BEI ULNARISBLOCKADE (ELLENBOGEN)

MIT BUPIVACAINE (ADRENALIN 1:200 000)

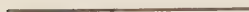
LI : 0.75 % - RE : 0.5 %

10 = 10 MSEC

7 MIN. NACH BLOCKADE (LATENZZEIT)



LI :
500 MIKRO V

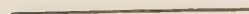


RE :
2000 MIKRO V

15 MIN. NACH BLOCKADE (WIRKUNGSZEIT)



LI :
30 MIKRO V



RE :
30 MIKRO V

Abb. 16 Aktionspotentiale in μV
nach bilateraler Ulnaris-
blockade

AKTIONSPOTENTIALE BEI ULNARISBLOCKADE (ELLENBOGEN)
MIT BUPIVACAIN (ADRENALIN 1:200 000)

LI : 0.75 % - RE : 0.5 %

10 = 10 MSEC

650 MIN. NACH BLOCKADE (REGRESSION)



690 MIN. NACH BLOCKADE (REGRESSION)

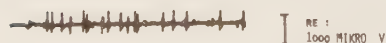


Abb. 17 Aktionspotentiale in μ V
nach bilateraler Ulnaris-
blockade
Ableitung vom M. abductor
digiti V bei maximaler
Abduktion des 5. Fingers

AKTIONSPOTENTIALE BEI ULNARISBLOCKADE (ELLENBOGEN)
MIT BUPIVACAIN (ADRENALIN 1:200 000)

LI : 0.75 % - RE : 0.5 %

10 = 10 MSEC

745 MIN. NACH BLOCKADE (REGRESSION)



945 MIN. NACH BLOCKADE (ENDE)

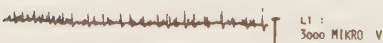


Abb. 18 Aktionspotentiale in μ V
nach bilateraler Ulnaris-
blockade

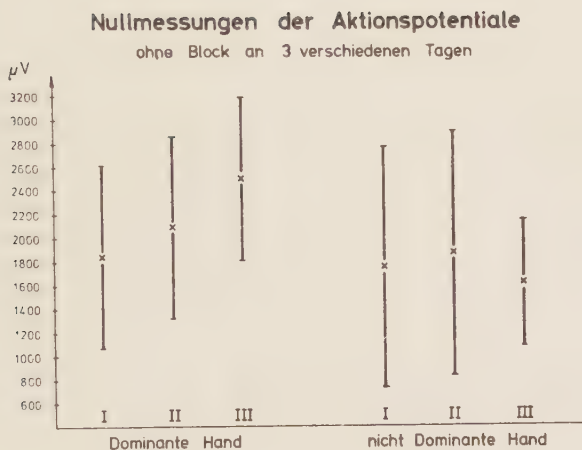


Abb. 19 Mittelwerte und Konfidenzbereiche für $p = 0,05$ der Nullmessungen der Aktionspotentiale an 3 verschiedenen Tagen ($n = 8$)

Herrn Professor Dr. H. Nolte möchte ich für die Überlassung des Themas und die wertvollen Hinweise bei der Ausführung der Arbeit vielmals danken.

Ebenso möchte ich Herrn Professor Dr. J. Michaelis meinen Dank aussprechen für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Herrn Dr. J. Meyer danke ich für seine Unterstützung bei der technischen Durchführung meiner Arbeit.

Für die wertvolle Hilfe bei der Anfertigung der Abbildungen danke ich Frau Jutta Mißler und Herrn Kieslich.

L e b e n s l a u f

Am 30. 9. 1945 wurde ich, Michael Zenz, als vierter Sohn des Regierungspräsidenten Dr. Paul Zenz und seiner Ehefrau, Lotte-Maria, geb. Ewers, in Minden/ Westfalen geboren.

Von 1952 - 1956 besuchte ich die Grundschule in Minden. 1955 verstarb mein Vater.

Von 1956 - 1964 besuchte ich das Staatliche altsprachliche Gymnasium in Minden und wechselte dann auf das Jesuitenkolleg und das angeschlossene Mauritiusgymnasium nach Büren über, Hier bestand ich am 2. 11. 1966 das Abitur.

Da ich nach dem Schulabschluß nicht sofort einen Studienplatz in Medizin erhalten konnte, machte ich im Wintersemester 1966/67 zunächst ein Studium generale an der Universität Köln.

In den folgenden Semestern studierte ich Biologie an den Universitäten Mainz und Marburg mit dem Ziel, zum Medizinstudium zu wechseln. Zum Wintersemester 1968/69 erhielt ich die Zulassung zum Medizinstudium an der Universität Marburg. Nach dem Sommersemester 1970 bestand ich die ärztliche Vorprüfung.

Von Dezember 1972 bis Dezember 1973 hatte ich eine Anstellung als wissenschaftliche Hilfskraft am Physiologischen Institut der Universität Marburg.

Am 6.7.1973 heiratete ich die MTA Anne Brinck.

Mein Studium beendete ich am 18. Dezember 1973 mit der ärztlichen Prüfung.

Die mündliche Doktorprüfung bestand ich am 6. März 1974.

